

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

② Numéro de dépôt: 88400572.9

②② Date de dépôt: 11.03.88

⑨ Int. Cl.⁴: **C 07 D 277/42**
C 07 D 277/84,
C 07 D 277/60,
C 07 D 417/12, A 61 K 31/425

③① Priorité: 12.03.87 FR 8703398

④③ Date de publication de la demande:
21.09.88 Bulletin 88/38

⑧④ Etats contractants désignés:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **SANOFI, société anonyme**
40, Avenue George V
F-75008 Paris (FR)

⑦② Inventeur: **Bizlere, Kathleen**
60, rue de la Couronne
F-68400 Riedelsheim (FR)

Ollero, Dominique
12, Allée Jeanne Bourgeois Hameau de l'aiguelongue
F-34100 Montpellier (FR)

Worms, Paul
10, rue du Devois
F-34980 Saint Gely Du Fesc (FR)

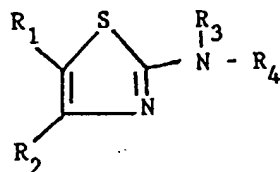
⑦④ Mandataire: **Gillard, Marie-Louise et al**
Cabinet Beau de Loménie 55, Rue d'Amsterdam
F-75008 Paris (FR)

Revendications pour les Etats contractants suivants: ES + GR

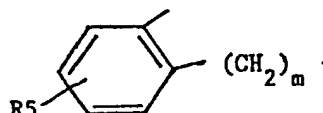
⑤④ Nouveaux dérivés du thiazole actifs sur le système cholinergique, procédé d'obtention et compositions pharmaceutiques en contenant.

⑤⑦ L'invention concerne des nouveaux dérivés du thiazole répondant à la formule générale

benzyle ; un groupe cyclohexyle ; un groupe biphenyle ; un groupe thiényl ; un groupe adamantyle, ou encore R₁ et R₂ considérés ensemble représentent un groupe :



(I)



dans laquelle:

- R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe nitro, ou un groupe hydroxy ; ou l'un des groupes R₁ et R₂ désigne l'hydrogène et l'autre représente: un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe α-diméthyl-

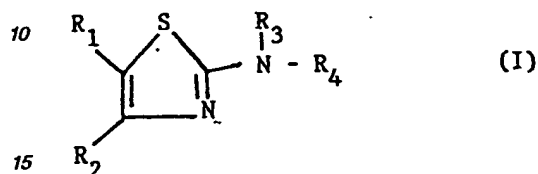
où le groupe phényle est lié en position 4 du thiazole et le groupe (CH₂)_m en position 5 et dans lequel m représente un nombre entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro occupant l'une des positions libres du cycle ;
- R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄
- R₄ représente notamment un alkyle substitué par un groupe amino, pyrrolidino ou pyridino.

Description

Nouveaux dérivés du thiazole actifs sur le système cholinergique, procédé d'obtention et compositions pharmaceutiques en contenant.

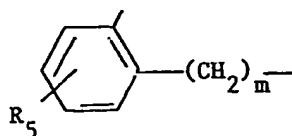
La présente invention concerne de nouveaux dérivés du thiazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Selon un premier aspect, l'invention a pour objet en tant que produits nouveaux des dérivés du thiazole répondant à la formule générale :



dans laquelle :

- R¹ et R² représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le fluor, ou par un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle ou par un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe nitro, ou un groupe hydroxy ; ou l'un des groupes R¹ et R² désigne l'hydrogène et l'autre représente : un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe α-diméthyl-benzyle ; un groupe cyclohexyle ; un groupe biphenyle ; un groupe thiényl ; un groupe adamantyle, ou encore R¹ et R² considérés ensemble représentent un groupe :



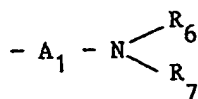
où le groupe phényle est lié en position 4 du thiazole et le groupe (CH₂)_m en position 5 et dans lequel m représente un nombre entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro occupant l'une des positions libres du cycle ;

avec la condition que si l'un des groupes R₁ ou R₂ désigne l'hydrogène l'autre est différent de H ou méthyle,

- R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄

- R₄ représente :

- un groupe

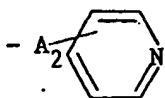


dans lequel :

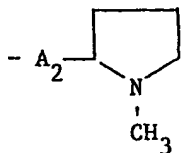
A₁ désigne un groupe alkyle droit ou ramifié en C₂-C₅

R₆ et R₇ considérés indépendamment représentent l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆, ou encore R₆ et R₇ considérés avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome et notamment les cycles pyrrolidine, pipéridine, morpholine et N-alkylpipérazine :

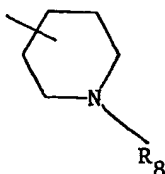
- un groupe



où A₂ désigne un groupe (CH₂)_m
avec m = 0, 1, 2, 3 qui substitue le cycle pyridine en position 2, 3 ou 4 ;
- un groupe

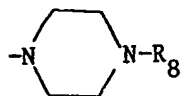


où A₂ est comme indiqué ci-dessus
- un groupe



désigne un groupe alkyle en C₁-C₄

ou encore le substituant - N - R₄ représente un groupe

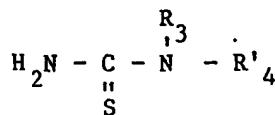


où R₈ est comme indiqué ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

Lorsque le substituant R₄ comprend un atome de carbone asymétrique, les composés (I) existent sous la forme de deux isomères optiques. Ces isomères optiques font partie intégrante de l'invention.

Selon un second aspect, l'invention a pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I).

Le procédé selon l'invention, pour l'obtention des dérivés du thiazole définis ci-dessus, consiste à chauffer en milieu acide de pH 1 à 6 une thiourée substituée de formule :



où R₃ a la signification indiquée ci-dessus et R'₄ a les mêmes significations que R₄, sauf dans les cas où R₄ contient une amine primaire ou secondaire où R'₄ désigne alors le groupe correspondant à R₄, dans lequel un hydrogène de ladite fonction amine a été remplacé par un groupe protecteur qui résiste à l'hydrolyse en milieu alcalin, avec un dérivé carbonyle alphabromé de formule :

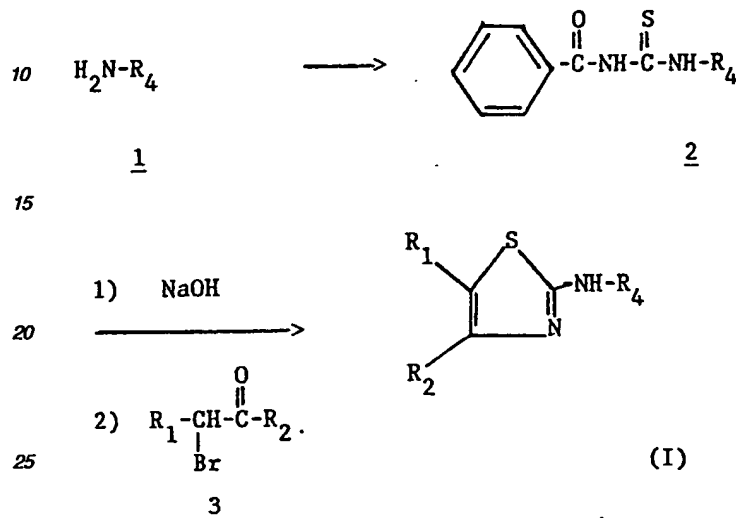


dans lequel le groupe carbonyle est protégé sous la forme d'acétal, pour obtenir les composés (I) et

éventuellement à salifier le composé 1 selon un procédé connu.

La thiourée substituée mise en oeuvre dans le procédé de l'invention peut être obtenue par des procédés classiques, par exemple par action sur une amine primaire 1 d'isothiocyanate de benzoyle ou de pivaloylisothiocyanate.

5 Lorsque R_3 est l'hydrogène, le procédé de l'invention peut être représenté par le schéma réactionnel suivant :



30 Par action sur l'amine primaire 1 d'un isothiocyanate de benzoyle, on obtient la benzoylthiourée substituée 2. En pratique, l'isothiocyanate de benzoyle est formé in situ par action du chlorure de benzoyle sur le thiocyanate de potassium au sein d'un solvant tel que l'acétone anhydre.

35 A la solution d'isothiocyanate de benzoyle ainsi obtenue, on ajoute une solution du dérivé aminé 1 dans un solvant convenable notamment le chlorure de méthylène et on chauffe à une température comprise entre 50°C et 100°C pendant 1/2 à 3 heures.

Après élimination des solvants, le mélange réactionnel est repris dans l'eau et le produit 2 est isolé de façon habituelle soit par extraction dans un solvant et purification, soit par chromatographie, soit par cristallisation directe.

40 A partir de la benzoylthiourée on obtient le produit (I) en 2 étapes.

Tout d'abord par chauffage du composé 2 avec une solution aqueuse diluée de soude, on élimine le groupe benzoyle. On acidifie le mélange réactionnel par addition d'un acide, par exemple d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH compris entre 1 et 6, puis on ajoute la solution du dérivé bromé 3 dans un solvant miscible à l'eau et de préférence un alcool.

45 On chauffe pendant quelques heures à une température comprise entre 70 et 100°C.

Après évaporation des solvants, on reprend le mélange réactionnel dans une solution de bicarbonate ou de carbonate de sodium et on isole le produit (I) par extraction par un solvant, tel que le chlorure de méthylène.

Après purification par les méthodes habituelles, le composé (I) est éventuellement transformé en sel par action d'un acide selon un procédé connu.

50 Dans ce procédé lorsque le dérivé bromé 3 est peu stable ou difficilement accessible, il peut être remplacé par le diméthylacétal correspondant.

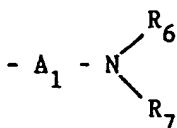
Enfin, si R_4 comprend un groupe amine primaire ou secondaire, il est nécessaire de le bloquer pour éviter une réaction parasite avec le chlorure de benzoyle. On peut utiliser un groupe protecteur quelconque qui résiste à l'hydrolyse en milieu alcalin, tel que par exemple le groupe tertibutoxycarbonyle (Boc).

55 A partir de l'amine R_4NH_2 ainsi protégé on obtient la benzoylthiourée 2 correspondante.

Par action de la soude diluée, on élimine le groupe benzoyle et directement par action du dérivé bromé 3 en pH acide on provoque la formation du cycle thiazole et l'élimination du groupe Boc conduisant aux composés (I) où R_4 comprend un groupe amine primaire ou secondaire.

60 Les produits de départ 1 et 3 sont des composés connus ou peuvent être préparés par des procédés connus. Pour les produits bromés 3 on pourra notamment se référer à l'ouvrage de HOUBEN WEYL "Methoden der Organischen Chemie" 4e éd. vol. 5/4 p. 171-188 - Georg Thieme Verlag.

Dans le cas particulier où R_4 représente un groupe

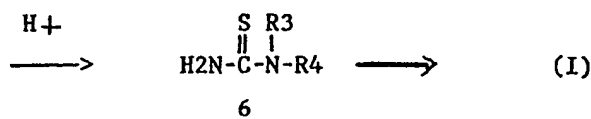
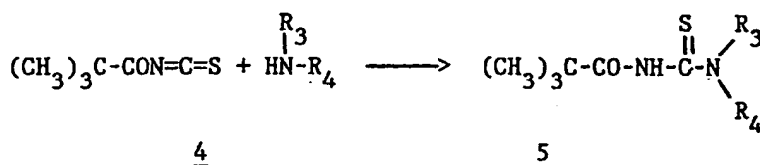


dans lequel au moins l'un des substituants R_6 et R_7 est l'hydrogène, les dérivés aminés 1 protégés peuvent être préparés à partir de l'aminonitrile $R_7NH-A'_1-CN$ (4). Celui-ci, traité par l'anhydride $(Boc)_2O$, conduit à l'aminonitrile Boc $-N\begin{matrix} R_7 \end{matrix}-A'_1-CN$

qui par réduction conduit à l'amine primaire correspondante Boc $-N\begin{matrix} R_7 \end{matrix}-A'_1-CH_2NH_2$

où A'_1 représente A_1 privé d'un groupe méthylène.

Dans tous les cas, et particulièrement lorsque le substituant R_3 est autre que l'hydrogène on peut préparer les composés (I) à partir du pivaloylisothiocyanate selon le schéma



Par action sur l'amine 4 de pivaloylisothiocyanate on obtient la pivaloylthiourée 5.

En pratique, le pivaloylisothiocyanate est formé in situ par action du chlorure de pivaloyle sur un thiocyanate alcalin au sein d'un solvant anhydre tel que l'acétone et à température modérée (0 à 10°C). On ajoute ensuite l'amine 4 et laisse réagir quelques heures à la même température.

Par hydrolyse à chaud en milieu acide fort le composé 5 est déacétylé et conduit à la thiourée 6

Celle-ci est transformée en composé (I) par action d'un dérivé bromé 3 ainsi qu'indiqué précédemment. Les exemples suivants non limitatifs permettront de mieux comprendre l'invention.

EXEMPLE 1 :

[[Diéthylamino-2 éthyl] amino]-2 phényl-5 thiazole, dichlorhydrate (SR 44318 A).

A) N-benzoyl N'-(diéthylaminoéthyl) thiourée.

A une suspension de 51 g de thiocyanate de potassium dans 300 ml d'acétone anhydre, on ajoute goutte à goutte à température ambiante la solution de 70 ml de chlorure de benzoyle dans 100 ml d'acétone anhydre. Après la fin de l'addition, le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 5 minutes. A la solution chaude ainsi obtenue, on ajoute lentement sous forte agitation le solution de 85 ml de diéthylamino-2 éthylamine dans 100 ml de chlorure de méthylène de façon à maintenir le mélange au reflux. Après la fin de l'addition, on agite 1 heure à température ambiante puis on évapore les solvants et reprend le résidu dans l'eau glacée. On extrait 2 fois avec 200 ml de chlorure de méthylène et sèche la solution sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant à siccité et le produit huileux obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. En éluant avec le mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 80-20 (vol/vol), on élimine des impuretés peu polaires. En éluant ensuite avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol 95-5 (vol/vol), on obtient le produit attendu.

Poids : 78 g ; F : 54-56°C.

B) SR 44 318 A.

On chauffe au reflux sous atmosphère d'azote pendant 30 minutes 3,5 g du composé préparé ci-dessus dans 18 ml d'une solution de soude 2,5 N. Après refroidissement on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à un pH de 6 environ. On ajoute la solution de 2,48 g d'alpha bromo phényl acétaldéhyde dans 25 ml d'éthanol à 95° et chauffe au reflux pendant 1 heure sous atmosphère d'azote.

On évapore sous vide et ajoute une solution aqueuse à 10 % de carbonate de sodium. On extrait 2 fois avec du chlorure de méthylène et sèche la solution sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et chromatographie le résidu sur une colonne de silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène/méthanol 95/5 (vol/vol). On obtient une huile (1,46 g).

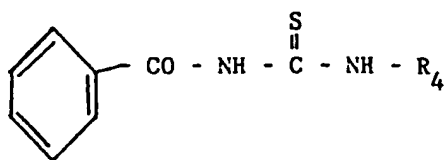
On dissout cette huile dans l'éther anhydre et ajoute une solution de gaz chlorhydrique dans l'éther anhydre et laisse cristalliser. On essore les cristaux qu'on lave avec de l'éther anhydre et sèche sous vide.

F : 178°C.

EXEMPLES 2 A 108 :

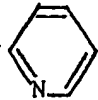
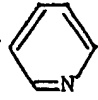
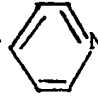
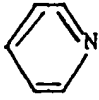


A) En opérant comme dans l'exemple 1-A mais en faisant varier les composés aminés utilisés, on obtient les thiourées substituées rassemblées dans le tableau 1 ci-après.

TABLEAU 1




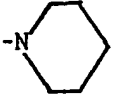
	: Constante	:
R_4	:	:
	: physique	:
	:	:
$-(\text{CH}_2)_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$: F =	:
	: 119 - 120°C	:
$-(\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$: Huile, CCM :	:
	: Rf = 0,51	:
	: CH_2Cl_2 -MeOH	:
	: 90/10 vol/vol	:
$-(\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{CH}_3 \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$: F =	:
	: 67 - 69°C	:
$-(\text{CH}_2)_3 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \text{O} \diagdown \end{array}$: Huile	:
$-(\text{CH}_2)_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array}$: F =	:
	: 98 - 99°C	:
$-(\text{CH}_2)_2 - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \end{array}$: F =	:
	: 70 - 71°C	:

: : $-(CH_2)_2 - N \begin{matrix} (CH_2)_3CH_3 \\ (CH_2)_3CH_3 \end{matrix}$: :	: F = : : 48-49°C : :
: : $-(CH_2)_2 - N \begin{matrix} CH(CH_3)_2 \\ CH(CH_3)_2 \end{matrix}$: :	: F = : : 93 - 94°C : :
: : $-(CH_2)_4 - N \begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$: :	: Huile : :
: : $-(CH_2)_2 - \begin{matrix} \text{Cyclopentyl} \\ \\ N \\ \\ CH_3 \end{matrix}$: :	: F = : : 65 - 67°C : :
: : $-(CH_2)_3 - N \begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \\ \\ N - CH_3 \end{matrix}$: :	: F = : : 55 - 57°C : :
: : $-(CH_2)_3 - N \begin{matrix} CH(CH_3)_2 \\ CH(CH_3)_2 \end{matrix}$: :	: Huile : :
: : $-(CH_2)_2 - C \begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix} - CH_2 - N \begin{matrix} CH_3 \\ \\ CH_3 \end{matrix}$: :	: F = : : 57 - 58°C : :
: : $-(CH_2)_3 - N \begin{matrix} \text{Cyclopentyl} \end{matrix}$: :	: F = : : 73 - 75°C : :
: : $\begin{matrix} \text{Cyclohexyl} \\ \\ N \\ \\ CH_2CH_3 \end{matrix}$: :	: Huile : :
: : $-(CH_2)_3 - N \begin{matrix} CH_3 \\ \\ Boc \end{matrix}$: :	: F = : : 72 - 74°C : :

: : :	$-(CH_2)_2 - N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$: F =	:
:		: 74 - 75°C	:
:		:	:
:	$-(CH_2)_4 - N \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$: F =	:
:		: 31 - 35°C	:
:		:	:
:	$-(CH_2)_3 - N \begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix}$: Huile	:
:		:	:
:		:	:
:	$-(CH_2)_3 - N \begin{matrix} \text{Boc} \end{matrix}$: F =	:
:		: 45 - 48°C	:
:		:	:
:	$-CH_2 -$ 	: F =	:
:		: 152 - 153°C	:
:		:	:
:	$-CH_2 -$ 	: F =	:
:		: 98 - 100°C	:
:		:	:
:	$-CH_2 -$ 	: F =	:
:		: 158 - 159°C	:
:		:	:
:	$-(CH_2)_2 -$ 	: F =	:
:		: 146 - 147°C	:
:		:	:
:	$-(CH_2)_2 -$ 	: F =	:
:		: 118 - 119°C	:
:		:	:
:	$-(CH_2)_2 -$ 	: F =	:
:		: 142 - 143°C	:
:		:	:

5

10

:	:	F =	:
:	$-(\text{CH}_2)_3 -$ 	81 - 82°C	:
:	:	:	:
:	:	F =	:
:	$-(\text{CH}_2)_5 -$ 	118 - 120°C	:
:	:	:	:

15

B) En opérant comme dans l'exemple 1-B à partir de ces différentes thiourées et en faisant varier le dérivé oxohalogéné qui lui est opposé on obtient les produits de formule (I) rassemblés dans le tableau 2 ci-après.

20

25

30

35

40

45

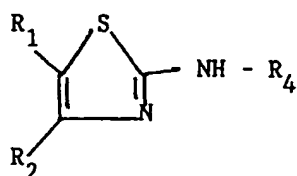
50

55

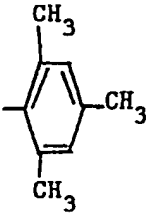
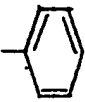

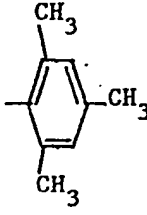
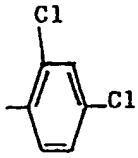
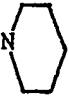

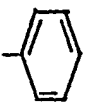

60

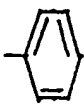

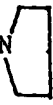
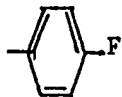
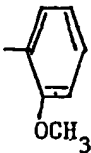
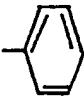
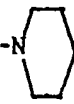
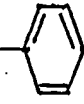

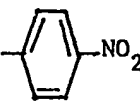
65

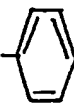
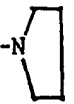
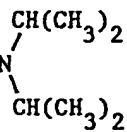
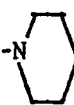
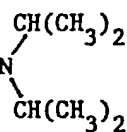
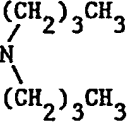
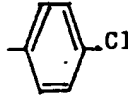
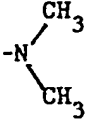
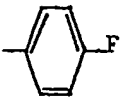
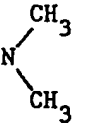
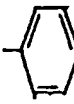
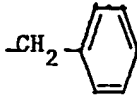
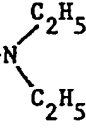

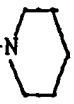
TABLEAU 2

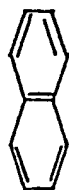





















































































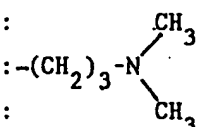

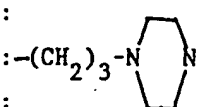

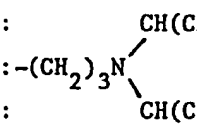
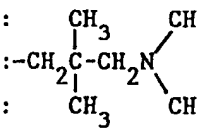
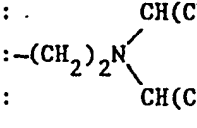

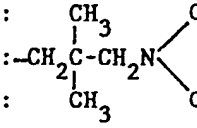
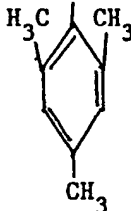
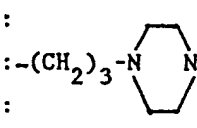
Ex	N° de					Sel
	Code	R ₁	R ₂	R ₄		
n°	SR					F°C (solvant)
2	44244 A	H		$-(CH_2)_2-N$	Dichlorhydrate	220-221
					(iPrOH-Et ₂ O)	
3	44284 A	"	"	$-(CH_2)_3-N$	Dichlorhydrate	216-217 (iPrOH)
4	44285 A		H	$-(CH_2)_2-N$	Dichlorhydrate	264-265
					(iPrOH-EtOH95)	
5	44286 A	H		$-(CH_2)_2-N$	Succinate	110-111
					(iPrOH-iPr ₂ O)	
6	44345 A	"	"	$-(CH_2)_3-N$	Dichlorhydrate	181-182
					(Et ₂ O)	
7	44346 A		H	$-(CH_2)_3-N$	Dichlorhydrate	0,5 H ₂ O 143-
						144 (acétone)



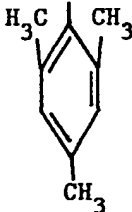

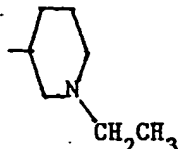

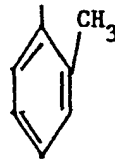


8	44347 A	H		$-(CH_2)_3N$	$\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	Dichlorhydrate : 199-200 (cyclohexane, Et ₂ O)
9	44372 A	"	"	$-(CH_2)_2N$	$\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	Dichlorhydrate : 1 H ₂ O 147-148 (acétone, Et ₂ O)
10	44373 A		-CH ₃	$-(CH_2)_3N$	$\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	Dichlorhydrate : 0,5 H ₂ O 184-5 (acétone, Et ₂ O)
11	44374 A	H		"	"	Dimaléate : 109-111 (iPrOH, Et ₂ O)
12	44421 A	H		$-(CH_2)_3N$	$\begin{cases} CH_3 \\ CH_3 \end{cases}$	Dichlorhydrate : 224-226 (iPrOH, Et ₂ O)
13	44422 A	H	-CH ₃	$-(CH_2)_2N$	$\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	Dichlorhydrate : 162-163 (iPrOH, Et ₂ O)
14	44424 A	H		$-(CH_2)_2N$		Dichlorhydrate : 216-217 (iPrOH, Et ₂ O)
15	44434 A	-CH ₃		$-(CH_2)_3N$	$\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	Dichlorhydrate : 0,5 H ₂ O 148-149 (iPrOH, Et ₂ O)
16	44435 A			$-(CH_2)_3N$	$\begin{cases} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{cases}$	Dichlorhydrate : 0,5 H ₂ O 167-168 (iPrOH, iPr ₂ O)















17	44436 A	"	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ N	$\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Dichlorhydrate : 0,5 H ₂ O : 154-155 (Et ₂ O) :
18	44437 A			-(CH ₂) ₂ -N	$\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Dichlorhydrate : 193-194 : (Et ₂ O) :
19	44438 A	"	H	-(CH ₂) ₂ -N		Dichlorhydrate : 0,5 H ₂ O : 190-195 (dec) : (Et ₂ O) :
20	44451 A	H		-(CH ₂) ₂ -N	$\begin{array}{l} \diagup (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \\ \diagdown (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \end{array}$	Dichlorhydrate : 141-142 : (Et ₂ O, PrOH) :
21	44465 A	H		-(CH ₃) ₃ -N	$\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	Dichlorhydrate : 184-186 (dec) : (iPrOH, Et ₂ O) :
22	44466 A		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -N		Dichlorhydrate : 204-207 (dec) : (iPrOH) :
23	44467 A		-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -N	$\begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	Dichlorhydrate : 235-236 (dec) : (iPrOH, iPr ₂ O) :
24	44468 A	H		-(CH ₂) ₂ -N	$\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Dichlorhydrate : 196-199 : (iPrOH, iPr ₂ O) :
25	44469 A	H		-(CH ₂) ₂ N	$\begin{array}{l} \diagup \text{C}_2\text{H}_5 \\ \diagdown \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	Dichlorhydrate : 185-190 (dec) : (iPrOH, Et ₂ O) :

26	44488 A		-CH ₃		Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₂ -	178-180 :
					(Et ₂ O) :
27	44489 A	"	"		Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₂ -N-	1H ₂ O 130-135 :
					(iPrOH, iPr ₂ O) :
28	44490 A	"	H		Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₂ -N-	250 (dec) :
					(Et ₂ O) :
29	44491 A	"	H		Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₂ -N-	1 H ₂ O 93 :
					(Et ₂ O) :
30	44492 A	"	H		Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₂ -N-	147 (acétone, :
					Et ₂ O) :
31	44493 A	H			Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₃ -N-	1 H ₂ O 141 :
					(iPrOH, iPr ₂ O, :
					H ₂ O) :
32	44494 A	H			Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₃ -N-	1 H ₂ O 114 :
					(iPrOH, Et ₂ O) :
33	44515 A				Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₃ -N-	1 H ₂ O 88-89 :
					(Et ₂ O) :
34	44516 A	H			Dichlorhydrate :
				-(CH ₂) ₂ -N-	1 H ₂ O 91-93 :
					(Et ₂ O) :

:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	35	:	44573	A	:	H	:		:	$-(CH_2)_3-N\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	$-(CH_2)_3-N\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	36	:	44574	A	:	H	:		:	$-(CH_2)_3-N\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	$-(CH_2)_2-N$:		:	:	:	:	:	:	:
:	37	:	44575	A	:	H	:		:	$-(CH_2)_2-N$:		:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	$-(CH_2)_5-N$:		:	:	:	:	:	:	:
:	38	:	44576	A	:	H	:		:	$-(CH_2)_5-N$:		:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	39	:	44749	A	:	H	:		:	$-(CH_2)_3-N\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:		:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:																		

:	:	:	:		:		:	Dichlorhydrate :
:	47 :	44832 A :	H :	:	:	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$:	(0,5H ₂ O) 165°C :
:	:	:	:	:	:	:	:	(Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	48 :	44862 A :	H :		:		:	Trichlorhydrate:
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$:	(1H ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	249-251°C :
:	:	:	:	:	:	:	:	(Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	49 :	44887 A :	H :		:		:	Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$:	(1,5H ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	78-82°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	50 :	44907 A :	H :	" "	:		:	Difumarate :
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$:	(0,5H ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	173-4°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	51 :	44908 A :	H :	" "	:		:	Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$:	114-6°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	52 :	44914 A :	H :		:		:	Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$:	180-5°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	53 :	44915 A :	H :		:		:	Trichlorhydrate:
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$:	145-150°C :
:	:	:	:	:	:	:	:	(Et ₂ O-iPrOH) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:

:	:	:	:		:	$-(CH_2)_3N(CH(CH_3)_2)_2$:	Dichlorhydrate :
:	54 :	44916 A :	H :		:		:	165-7°C :
:	:	:	:		:		:	(iPrOH-Et ₂ O) :
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:	$-(CH_2)_3N(C_2H_5)_2$:	Dichlorhydrate :
:	55 :	44963 A :	-C ₂ H ₅ :		:		:	(1H ₂ O) 155-6°C :
:	:	:	:		:		:	(Acétone) :
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:	$-(CH_2)_3N$ 	:	Difumarate :
:	56 :	44964 A :	H :		:		:	147-8°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:		:	Fumarate :
:	57 :	44965 A :	H :	" "	:		:	(1H ₂ O) 226-8°C :
:	:	:	:		:		:	(Et ₂ O) :
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$:	Dichlorhydrate :
:	58 :	44967 A :	H :		:		:	82°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$:	Fumarate :
:	59 :	45001 A :	H :		:		:	123°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:		:	:
:	:	:	:		:	" "	:	Dichlorhydrate :
:	60 :	45015 A :			:		:	(0,5H ₂ O) 210°C :
:	:	:	:		:		:	(Et ₂ O) :
:	:	:	:		:		:	:

:	:	:	:		:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	61	:	45016 A	:		:	"	"
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	62	:	45018 A	:	H	:	"	"
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:	OCH ₃	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	63	:	45023 A	:	H	:	"	"
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:	OH	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	64	:	45030 A	:	H	:	-(CH ₂) ₃ NHCH ₃	:
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:	CH ₃	:	:	:
:	:	:	:	:		:	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	:
:	65	:	45035 A	:	H	:	:	:
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:	CH ₃	:	:	:
:	66	:	45038 A	:	H	:	"	"
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:		:	:	:
:	:	:	:	:	CH ₃	:	:	:

: Dichlorhydrate :

: (0,5H₂O) :: 207-8°C (Et₂O) :

: Dichlorhydrate :

: (0,5H₂O) :: 165-7°C (Et₂O) :

: Dichlorhydrate :

: 238-240°C :

: (Et₂O) :

: Difumarate :

: 138-140°C :



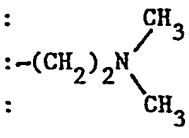
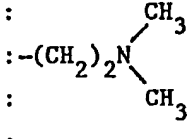
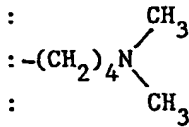
: Dichlorhydrate :


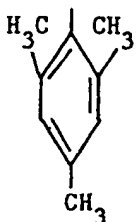
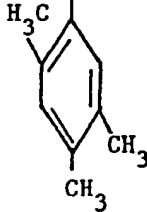
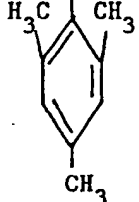


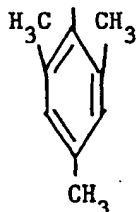

: (0,5H₂O) :: 222-5°C (Et₂O) :


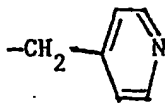
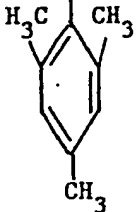
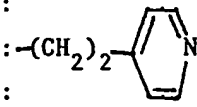

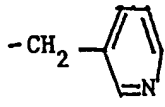

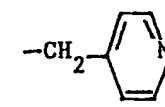

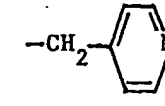


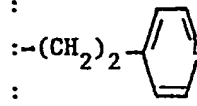

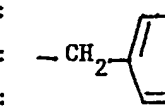

: Trihémifumarate :

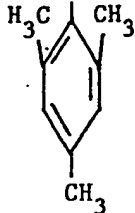
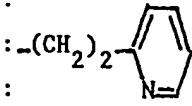

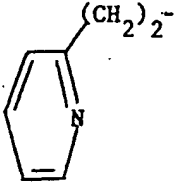


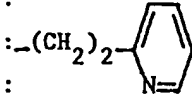

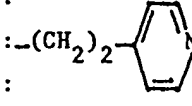

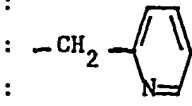
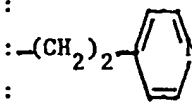
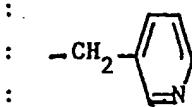
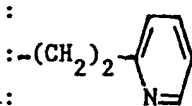
: 129-130°C :

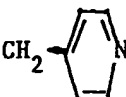
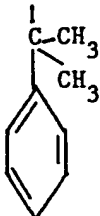
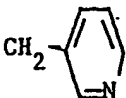

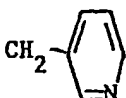
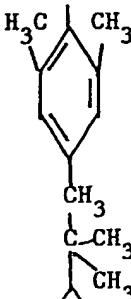

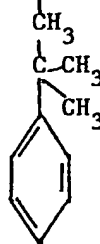

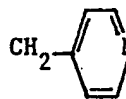


: (Et₂O) :


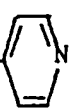

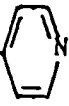




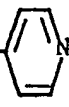

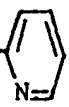

:	:	:		:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	67	: 45043 A	:	H	:	" "	: Trihémifumarate:
:	:	:	:	:	:	:	: 102-3°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	68	: 45079 A	:	H	:	" "	: Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	:	: (1H ₂ O) 130-2°C :
:	:	:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	69	: 45080 A	:	H	:	" "	: Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	:	: (0,5H ₂ O) 228°C :
:	:	:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	70	: 45088 A	:		:	" "	: Trihémifumarate:
:	:	:	:	:	:	:	: 125-6°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	71	: 45107 A	:	H	:		: Fumarate :
:	:	:	:	:	:	:	: 114°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	72	: 45108 A	:	H	:		: Mono-
:	:	:	:	:	:	:	: chlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	:	: (1H ₂ O) 202°C :
:	:	:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	73	: 45125 A	:	H	:		: Difumarate :
:	:	:	:	:	:	:	: 132-3°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:

:	:	:		:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	74	45137 A	:	H	:	$-(CH_2)_2N(CH_3)_2$: Mono- chlorhydrate 183°C (Et ₂ O)
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	75	45154 A	:	H	:		: Difumarate 126-7°C (Et ₂ O)
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_3N(CH_3)(C_2H_5)$:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	76	45190 A	:	H	:		: Difumarate (0,5H ₂ O) 116-8°C (Et ₂ O)
:	:	:	:	:	:	$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	77	44813 A	:	H	:		: Dichlorhydrate 246-8°C (Et ₂ O)
:	:	:	:	:	:	$-CH_2-$ 	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	78	44833 A	:	H	:		: Dichlorhydrate 125-6°C (Et ₂ O)
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:
:	79	44839 A	:	H	:		: Dichlorhydrate (0,5H ₂ O) 245°C (Et ₂ O)
:	:	:	:	:	:	$-CH_2-$ 	:
:	:	:	:	:	:	:	:

: 80 :	44840 A :	H :			: Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	: (1H ₂ O) :
:	:	:	:	:	: 219-220°C :
:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:
: 81 :	44856 A :	H :			: Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	: 225-6°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
: 82 :	44863 A :	H :			: Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	: (2H ₂ O) 111-2°C :
:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
: 83 :	44864 A :	H :			: Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	: (2H ₂ O) 237-9°C :
:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
: 84 :	44902 A :	:			: Dichlorhydrate :
:	:	:		:	: (0,5H ₂ O) 183°C :
:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
: 85 :	44903 A :	H :			: Dichlorhydrate :
:	:	:	:	:	: 200-2°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:
: 86 :	44904 A :	:			: Dichlorhydrate :
:	:	:		:	: (1H ₂ O) 133-5°C :
:	:	:	:	:	: (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:

:	:	:	:		:		:	Dichlorhydrate :
:	87 :	44905 A :	H :	:	:	:	:	(1,5H ₂ O) 122°C :
:	:	:	:	:	:	:	:	(Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:		:		:	Dichlorhydrate :
:	88 :	44906 A :	:		:	:	:	(1H ₂ O) 173°C :
:	:	:	:	:	:	:	:	(Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	89 :	44913 A :	H :		:		:	Mono- :
:	:	:	:	:	:	:	:	chlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	:	:	171°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:		:		:	Mono- :
:	90 :	44911 A :	:		:	:	:	chlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	:	:	221°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	Mono- :
:	91 :	44912 A :	" "	" "	:		:	chlorhydrate :
:	:	:	:	:	:	:	:	150°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	Fumarate :
:	92 :	44966 A :	:	H :	:		:	148°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	Fumarate :
:	93 :	44968 A :	" "	H :	:		:	147-8°C (Et ₂ O) :
:	:	:	:	:	:	:	:	:
:	:	:	:	:	:	:	:	Dichlorhydrate :
:	94 :	44998 A :	" "	H :	:		:	(1H ₂ O) 211°C :
:	:	:	:	:	:	:	:	(Et ₂ O) :

95	45002 A	" "	H		Dichlorhydrate : (2H ₂ O) 94°C (Et ₂ O)
96	45106 A	H			Dichlorhydrate : 137°C (Et ₂ O)
97	45124 A		C ₂ H ₅		Dichlorhydrate : 213-6°C (Et ₂ O)
98	45122 A	H			Mono- chlorhydrate : > 250°C (Et ₂ O)
99	45123 A	H		" "	Mono- chlorhydrate : 184°C (Et ₂ O)
100	45169 A	H			Dichlorhydrate : 201-4°C (iPrOH-EtOH)
101	45185 A		H		Base (1H ₂ O) 163°C (Et ₂ O)

102	45221 A	H		$-(CH_2)_2-$ 	Dichlorhydrate : 207-9°C (iPrOH):
103	45253 A	H		$-CH_2-$ 	Mono- chlorhydrate : 160°C (Et ₂ O)
104	45240 A	H	" "	$-CH_2-$ 	Dichlorhydrate : 191-2°C (Et ₂ O)
105	45239 A	H		$-(CH_2)_2-$ 	Dichlorhydrate : 227-9°C (Et ₂ O)
106	45255 A	H		$-CH_2-$ 	Mono- chlorhydrate : (0,5H ₂ O) 200-1°C (Et ₂ O)
107	45264 A	H		$-(CH_2)_3-$ 	Dichlorhydrate : 221-3°C (iPrOH-Et ₂ O)
108	45258 A	H	" "	$(CH_2)_3-NH-$ 	oxalate 170-172°C (acétone)

: iPrOH = Isopropanol ; PrOH = Propanol ; EtOH 95 = Ethanol 95

: Et₂O = Ether éthylique anhydre ; iPr₂O = Ether isopropylique

EXEMPLE 109 :

[(Amino-3 propyl) amino]-2 méthyl-5 phényl-4 thiazole, dichlorhydrate (SR 44 514 A).

5 A) N-Boc- amino-3 propionitrile.

A la solution de 26 g de fumarate d'amino-3 propionitrile dans 100 ml d'eau, on ajoute 56 ml de triéthylamine puis on chauffe à 50°C. On ajoute alors sous forte agitation 46 g d'acide dicarbonique bis tertibutylester (Boc₂O) en solution dans 100 ml de dioxanne.

Après évaporation du solvant, on reprend par du dichlorométhane. On lave la solution organique avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 5 % puis avec du tampon sulfate pH 2. On sèche la solution sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. Le résidu (38,8 g) cristallise.

15 B) N-Boc-amino-3 propylamine.

On dissout 20 g du produit précédent dans le mélange de 400 ml d'eau, 40 ml d'ammoniaque et 50 ml d'éthanol. On ajoute du Nickel de Raney et hydrogène à température et pression ordinaires.

Après filtration du catalyseur, on évapore les solvants sous vide. On reprend le résidu dans l'eau salée et extrait avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la solution sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On obtient 12,6 g du produit attendu.

20 C) N-benzoyl N'-(N-Boc amino-3 propyl) thiourée.

A la suspension de 7,05 g de thiocyanate de potassium dans 50 ml d'acétone anhydre, on ajoute goutte à goutte la solution de 6,38 ml de chlorure de benzoyle dans 20 ml d'acétone anhydre puis on chauffe au reflux pendant 5 minutes.

A la solution chaude, on ajoute lentement sous vive agitation la solution de 12,6 g de N-Boc amino-3 propylamine dans 20 ml de chlorure de méthylène.

Après la fin de l'addition, on laisse 1 heure sous agitation puis on évapore les solvants et reprend le résidu dans l'eau glacée. On extrait avec de l'acétate d'éthyle et sèche la solution sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et reprend le résidu dans 100 ml d'éther anhydre froid.

Il se forme des cristaux qu'on essore et lave avec de l'éther froid et sèche à l'étuve à 70°C.

Poids : 8,3 g ; F : 104-105°C.

D) SR 44 514 A.

On chauffe au reflux pendant 15 minutes, 3,37 g du produit obtenu ci-dessus dans 14 ml d'une solution de soude 2,5 N.

Après refroidissement, on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH = 1. On ajoute 2,13 g de bromo-2 propiophénone dissous dans 20 ml d'éthanol et chauffe au reflux pendant 1 heure sous atmosphère d'azote.

On traite le mélange comme indiqué dans l'exemple 1-B et obtient une huile.

On forme le dichlorhydrate en solution dans le méthanol par addition d'éther chlorhydrique.

F : 100-110°C

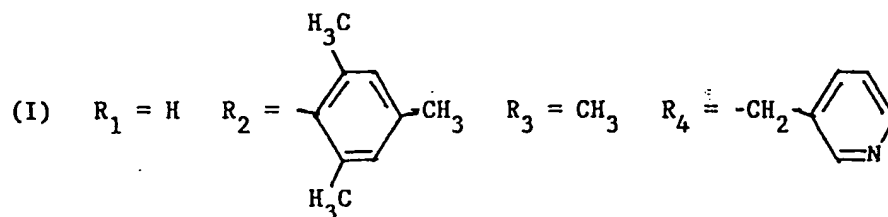
EXEMPLES 110 ET 111 :

A partir de la thiourée substituée préparée à l'exemple 109 C et en opérant comme dans l'exemple 109 D mais en faisant varier le dérivé bromé utilisé, on obtient de la même façon :

EXEMPLE 110 / (Amino-3 propyl)amino /-2 (fluoro-4 phényl)-4 thiazole (SR 44886 A) isolé sous forme de fumarate (0,5H₂O). F : 162-4°C.

EXEMPLE 111 / (Amino-3 propyl) amino /-2 (triméthyl-2,4,6 phényl)-4 thiazole (SR 44949 A) isolé sous forme de fumarate. F : 163-4°C.

EXEMPLE 112 [N-méthyl N-(pyridyl-3 méthyl) amino] -2 (triméthyl-2,4,6 phényl)-4 thiazole, oxalate (SR 45206 A)



A) N-méthyl N-(pyridyl-3 méthyl) thiourée

A une suspension de 16,2 g de thiocyanate de sodium dans 90 ml d'acétone anhydre, refroidie à + 4°C, on ajoute goutte à goutte sous bonne agitation 24,6 ml de chlorure de pivaloyle. On laisse sous agitation pendant 3 heures à + 4°C puis on ajoute goutte à goutte 25 g de méthylaminométhyl-3 pyridine de façon à maintenir la température entre 0 et + 4°C. On laisse remonter la température à 20°C et agite pendant 15 heures à cette température. On évapore le mélange sous vide et reprend le résidu dans 100 ml d'acide chlorhydrique concentré. On chauffe 1 heure à 95°C. Après refroidissement on extrait 2 fois avec du chlorure de méthylène puis on alcalinise la phase aqueuse par une solution de soude concentrée. On extrait 4 fois avec 200 ml de chlorure de méthylène. On réunit les extraits organiques et sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant et le résidu cristallise. On triture les cristaux avec 100 ml d'éther et essore. Après séchage, on obtient 26,7 g du composé attendu. F : 119°-120°C.

B) SR 45206 A

On chauffe au reflux pendant 4 heures le mélange de 3,6 g de la thiourée préparée ci-dessus, 6 g de triméthyl-2,4,6 bromure de phénacyle, 20 ml d'eau, 50 ml d'éthanol et 2 ml d'acide chlorhydrique concentré.

Après évaporation sous vide, on reprend le résidu dans 150 ml de chlorure de méthylène et on extrait avec 150 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1 N. On réextrait la phase organique 3 fois avec 100 ml d'acide chlorhydrique 1 N et réunit les extraits acides. On alcalinise par de la soude et extrait 4 fois avec 150 ml de chlorure de méthylène. On réunit les extraits organiques, sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. Le résidu huileux est chromatographié sur colonne de silice (100 g). En éluant avec un mélange chlorure de méthylène-méthanol 97-3 vol/vol., on obtient 4,5 g de produit huileux.

OXALATE

On dissout les 4,5 g de produit ci-dessus dans 30 ml d'acétone et ajoute la solution de 1,4 g d'acide oxalique dans 40 ml d'acétone.

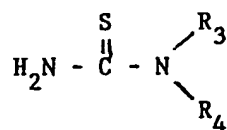
Il se forme des cristaux jaune clair qu'on essore, lave avec un peu d'acétone et sèche.

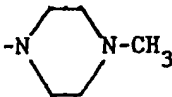
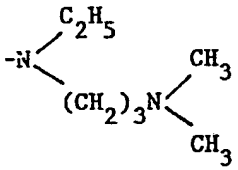
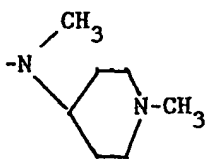
On obtient 4,3 g du produit attendu. F : 160-1°C.

EXEMPLES 113 A 117

En opérant comme dans l'exemple 112 A, on obtient de la même façon les thiourées substituées réunies dans le tableau 3.

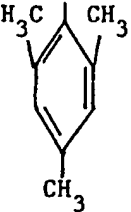
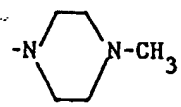

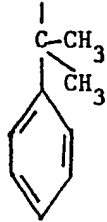
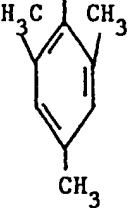
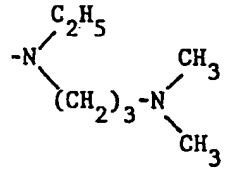
TABLEAU 3



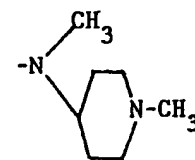
:	$\text{N} \begin{matrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{matrix}$:	Point	:
:		:	de	:
:		:	fusion	:
:		:		:
:		:	F : 174-5°C	:
:		:		:
:		:	F : 40-4°C	:
:		:		:
:		:	F : 141-3°C	:
:		:		:

B) A partir de ces différentes thiourées, en opérant comme dans l'exemple 112 b, on obtient les composés I du tableau 4.

TABLEAU 4

N°	N° Code					
Ex.	SR	R ₁	R ₂	N		Sel isolé
				R ₃ R ₄		Point de fusion °C
113	45215 A	H			Mono-chlorhydrate	(1H ₂ O) 145-7°C
114	45216 A		H	" "	Mono-chlorhydrate	210-1°C (Et ₂ O)
115	45223 A	H		" "	Dichlorhydrate	231-2°C (Et ₂ O)
116	45191 A	H			Oxalate	44-5°C

	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:
5	:	117	:	4S257 A	:	H	:
	:	:	:	:	:	:	:
	:	:	:	:	:	:	:
10	:	:	:	:	:	:	:



: Dichlorhydrate;

: 224-6°C

: (iPrOH-iPr₂O)

EXEMPLE 118

(Morpholino-2 éthylamino)-2 dihydro-4,5 naphtho [1,2-d] thiazole, dichlorhydrate (SR 44 273 A).

On chauffe au reflux sous atmosphère d'azote pendant 15 minutes, 3,66 g de N-benzoyl N'-(morpholinoéthyl) thiourée dans 17,5 ml d'une solution de soude 2,5 N. Après refroidissement, on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 7. On ajoute la solution de 3 g de bromo-2 tétrahydro-1,2,3,4 naphthalénone-1 dans 20 ml d'éthanol et chauffe au reflux pendant 1 heure. Après évaporation du solvant, on neutralise par addition de bicarbonate de sodium et extrait 2 fois avec du dichlorométhane. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et chromatographie sur colonne de silice. On élue avec un mélange dichlorométhane-méthanol (95-5 ; vol/vol).

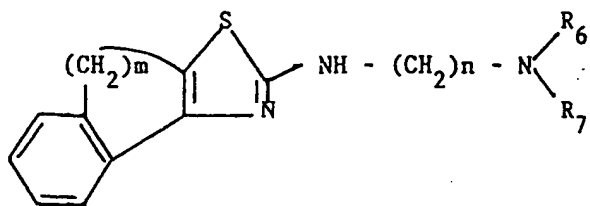
Après évaporation des solvants, on reprend le résidu huileux dans l'éther et précipite le chlorhydrate dans l'éther. On essore et recristallise dans un mélange isopropanol-éthanol à 95.

F : 255-257°C.

EXEMPLES 119 A 124 :

En opérant comme dans l'exemple 118 mais en faisant varier les dérivés bromés et/ou les benzoyl thiourées, on obtient les produits de formule (I) réunis dans le tableau 5.

TABLEAU 5



Ex	N° Code	m	n		Sel	F°C (solvant)
119	44317 A	3	2		Dichlorhydrate	217 (iPrOH-EtOH 95)
120	44323 A	3	2		Dichlorhydrate	170 (iPrOH-Et2O)
121	44326 A	3	3	"	Dichlorhydrate	0,5 H2O 192 (iPrOH-iPr2O)
122	44327 A	3	3		Dichlorhydrate	1 H2O 198 (Et2O)
123	44392 A	3	3		Dichlorhydrate	0,5 H2O 245 dec (Et2O)
124	44393 A	2	2		Dichlorhydrate	0,5 H2O 181 (Et2O-PrOH)

EXEMPLE 125 :

[(Diéthylamino-2 éthyl) amino]-2 nitro-9 dihydro-5,6 4H benzo [6,7] cyclohepta [1,2-d] thiazole, dichlorhydrate (SR 44 411 A).

On opère comme dans l'exemple 118 à partir de N-benzoyl N'-(diéthylamino-3 propyl) thiourée d'une part et de bromo-2 nitro-8 benzocycloheptanone-1 d'autre part.

De la même façon on obtient le produit attendu sous forme de dichlorhydrate.

F : 192-195°C (isopropanol-éthanol à 95).

Les produits selon l'invention ont été étudiés en ce qui concerne leurs propriétés pharmacologiques et en particulier en ce qui concerne leur affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques.

L'étude a été effectuée par des tests biochimiques in vitro et également par des tests pharmacologiques réalisés chez l'animal.

ETUDE BIOCHIMIQUE IN VITRO

Chez les mammifères, il existe deux sous classes de récepteurs cholinergiques muscariniques : les récepteurs M₁ et M₂

Les récepteurs de type M₁ sont concentrés dans certaines zones de cerveau telles que l'hippocampe, le cortex cérébral, le striatum ainsi que dans les ganglions sympathiques. Ces sites de liaison peuvent être sélectivement marqués par la pirenzepine tritiée (³H-PZ). Ceux de type M₂ prédominent dans le coeur et dans l'iléon et peuvent être marqués par la N-méthylscopolamine tritiée (³H-NMS). Afin de déterminer la sélectivité des produits de l'invention, vis-à-vis des sites M₁ et M₂, on a étudié leur interaction in vitro avec les fixations à haute affinité de la ³H-PZ et de la ³H-NMS sur des membranes d'hippocampe de rat et de muscle lisse d'iléon de cobaye, respectivement.

Methodologies

A) Recherche d'une affinité pour le récepteur cholinergique muscarinique de type M₁.

L'interaction des molécules avec les récepteurs muscariniques de type M₁ a été étudiée en mesurant in vitro sur un homogénat d'hippocampe de rat, le déplacement de la pirenzepine tritiée de ses sites de fixation spécifiques. Des aliquots (10 µl) d'un homogénat d'hippocampe de rat à 5 % (P/v) dans un tampon Na₂HPO₄ (50 mM, pH 7,40), sont incubés 2 heures à 4°C en présence de ³H-PZ (76 Ci/mmele ; 1 nM final) et de concentrations croissantes en produit à étudier. Le volume final est de 2 ml. La réaction est arrêtée par centrifugation 10 minutes à 50.000 xg. Après décantation et lavage des culots, la radioactivité fixée est comptée par scintillation liquide. La fixation non spécifique est déterminée en présence de 10 µM de sulfate d'atropine. La concentration inhibitrice 50 (CI₅₀) est déterminée graphiquement.

(Réf. : Watson J.D., Roeskoe W.R. and Yamamura H.I., Life Sci., 1982, 31, 2019-2029).

B) Recherche d'une affinité pour le récepteur cholinergique muscarinique de type M₂.

L'interaction avec les récepteurs muscariniques de type M₂ a été étudiée en mesurant in vitro sur homogénat de muscle lisse d'iléon de cobaye, le déplacement de la N-méthyl-scopolamine tritiée de ses sites de fixation spécifiques. Des aliquotes (50 µl) d'un homogénat de muscle lisse d'iléon de cobaye à 0,625 % P/v) dans 20 mM de tampon HEPES : acide ((hydroxy-2 éthyl-4) pipérazine -1-yl)-2 éthanesulfonique, contenant NaCl (100 mM) et Mg Cl₂ (10 mM) (pH final : 7,5), sont incubés 20 minutes à 30°C en présence de ³H-NMS (85 Ci/mmele ; 0,3 nM final) et de concentrations croissantes en produits à tester. Le volume final est de 1 ml. La réaction est arrêtée par centrifugation 5 minutes à 15.000 xg. La fixation non spécifique est déterminée en présence de 10 mM de sulfate d'atropine.

(Réf. : Hammer R. et al., Nature, 1980, 283, 90-92 ; Hulme E.C. et al., Mol. Pharmacol., 1978, 14, 737-750).

Résultats

Le tableau 6 indique les affinités des produits de l'invention pour les récepteurs M₁ et M₂. Les résultats sont exprimés en concentrations inhibitrices 50 pour cent (CI₅₀), soit la concentration (en µM) qui induit un déplacement de 50 % du ligand tritié fixé aux récepteurs membranaires. La CI₅₀ de déplacement de la ³H-PZ représente l'affinité pour le récepteur M₁ ; la CI₅₀ de déplacement de la ³H-NMS représente l'affinité pour le récepteur M₂.

De plus dans la colonne suivante de tableau on a indiqué le rapport R entre les CI₅₀ pour les récepteurs M₁ et M₂ qui exprime la sélectivité des produits vis-à-vis de l'un des types de récepteurs.

A titre de comparaison, on a indiqué dans le tableau 6 les résultats obtenus avec 3 produits de référence.

TABLEAU 6

N° de	$^3\text{H-PZ}(M_1)$	$^3\text{H-NMS}(M_2)$	$\text{CI}_{50}(M_2)$
Produit	$\text{CI}_{50} \mu\text{M}$	$\text{CI}_{50} \mu\text{M}$	R =
			$\text{CI}_{50}(M_1)$
SR 44284 A	8	40	5
SR 44286 A	6	100	16
SR 44318 A	3,4	38	11
SR 44323 A	1,7	8,5	5
SR 44326 A	2,2	> 100	> 45
SR 44327 A	1,9	38	20
SR 44345 A	1	70	70
SR 44346 A	2	25	12,5
SR 44347 A	0,35	13	37
SR 44372 A	0,12	5	41
SR 44373 A	0,70	15	21
SR 44374 A	0,40	8	20
SR 44393 A	2,7	42	15
SR 44411 A	0,9	6,7	7
SR 44421 A	3,6	> 100	> 27
SR 44422 A	8,1	100	12
SR 44423 A	6,4	100	15
SR 44434 A	1,5	70	46
SR 44435 A	0,36	3	8
SR 44436 A	1,7	50	29
SR 44437 A	0,43	3	7
SR 44438 A	1	60	60
SR 44451 A	6	80	13
SR 44465 A	2,6	40	15
SR 44467 A	1,5	38	25

: SR 44468 A :	1,2	: 22	: 18	:
: SR 44469 A :	2,6	: 60	: 23	:
: SR 44488 A :	1,7	: 34	: 20	:
: SR 44489 A :	0,3	: 2	: 6	:
: SR 44490 A :	1,5	: 25	: 16	:
: SR 44491 A :	0,8	: 8,5	: 10	:
: SR 44492 A :	3,6	: 28	: 8	:
: SR 44493 A :	1,6	: 45	: 28	:
: SR 44494 A :	0,8	: 80	: 100	:
: SR 44514 A :	0,5	: > 100	: > 200	:
: SR 44515 A :	0,2	: 3,4	: 17	:
: SR 44516 A :	3,4	: 75	: 22	:
: SR 44573 A :	1,8	: 13	: 7	:
: SR 44574 A :	0,2	: 24	: 120	:
: SR 44575 A :	7	: > 100	: > 14	:
: SR 44749 A :	1,8	: 26	: 14	:
: SR 44769 A :	2	: 30	: 15	:
: SR 44770 A :	0,6	: 26	: 43	:
: SR 44786 A :	0,6	: 40	: 67	:
: SR 44791 A :	5	: 40	: 8	:
: SR 44792 A :	1,8	: 30	: 17	:
: SR 44813 A :	6	: > 100	: > 17	:
: SR 44814 A :	1,4	: 10	: 7	:
: SR 44832 A :	2,4	: > 100	: > 42	:
: SR 44839 A :	0,4	: 100	: 250	:
: SR 44840 A :	0,6	: > 100	: > 167	:
: SR 44856 A :	0,3	: > 100	: > 300	:
: SR 44862 A :	3	: 34	: 11	:
: SR 44864 A :	0,28	: > 100	: > 360	:
: SR 44886 A :	6,3	: 70	: 11	:
: SR 44904 A :	6	: > 100	: > 17	:
: SR 44905 A :	2,4	: 60	: 25	:
: SR 44906 A :	2,4	: > 100	: > 42	:

: SR 44908 A :	0,13	:	4	:	31	:	
: SR 44915 A :	0,4	:	40	:	100	:	
: SR 44916 A :	0,13	:	5	:	38	:	5
: SR 44963 A :	0,12	:	6	:	50	:	
: SR 44964 A :	0,9	:	28	:	31	:	
: SR 44965 A :	1,2	:	60	:	50	:	10
: SR 44966 A :	4,5	:	100	:	22	:	
: SR 44967 A :	1,8	:	40	:	22	:	
: SR 45001 A :	2,60	:	30	:	11	:	15
: SR 45015 A :	0,3	:	4	:	13	:	
: SR 45016 A :	0,10	:	5,5	:	55	:	
: SR 45030 A :	1,60	:	80	:	50	:	20
: SR 45106 A :	3	:	> 100	:	> 33	:	
=====							
: Oxotrémorine :	0,24	:	0,2	:	1	:	25
: Arécoline :	17	:	4,5	:	0,3	:	
: Pilocarpine :	2,5	:	7	:	3	:	
-----							30

Les résultats montrent que les composés selon l'invention présentent une forte affinité pour les récepteurs cholinergiques muscariniques avec une spécificité marquée pour les récepteurs centraux de type M₁. 35

ETUDE PHARMACOLOGIQUE IN VIVO

La pirenzépine (PZ) est un antagoniste spécifique des récepteurs cholinergiques muscariniques centraux M₁. L'injection intrastriale de PZ chez la souris induit un comportement rotatoire. On a étudié l'antagonisme de ce comportement par les produits selon l'invention. 40

Les produits selon l'invention sont administrés soit par voie intrapéritonéale (i.p.) soit par voie orale (p.o.) après avoir été solubilisés dans l'eau distillée ou mis en suspension dans une solution de gomme arabique à 5 %. Les contrôles sont réalisés par administration du solvant pur dans les mêmes conditions.

Les animaux utilisés sont des souris femelles (Swiss, CD 1, Charles River, France) de poids corporel compris entre 25 et 30 grammes. 45

La pirenzépine est mise en solution dans un tampon phosphate, le pH de la solution est 6.

Les produits à étudier ou leur solvants sont administrés soit par injection par voie i.p., soit par voie orale par une sonde oesophagienne, sous un volume de 0,4 ml pour 20 g de poids corporel. L'administration a lieu soit 15 minutes (voie i.p.) soit 30 minutes (p.o.) avant une injection directe de pirenzépine à la dose de 1 µg dans 1 µl de solvant dans le striatum droit de la souris, selon la méthode décrite par P. WORMS et al. dans Eur. J. Pharmacol., 1986, 121, 395-401. 50

Le nombre de rotations contralatérales (sens opposé au côté de l'injection) a été compté pendant trois périodes de 2 minutes après injection de pirenzépine : minutes 2 à 4, 8 à 10 et 13 à 15. Chaque traitement comporte 3 à 4 doses et 10 animaux par dose. Pour chaque traitement, on calcule le nombre total de rotations et le pourcentage d'antagonisme vis-à-vis du lot contrôle. 55

Pour chaque produit on détermine graphiquement la dose efficace 50 (DE₅₀) : dose qui diminue de 50 % le nombre de rotations induites par la pirenzépine. Les résultats sont reportés dans le tableau 7.

Le tableau 7 indique pour chaque produit testé, la dose efficace 50 (DE₅₀) en mg/kg chez la souris pour l'antagonisme des rotations induites par la pirenzépine soit par voie i.p. soit par voie orale. 60

A titre de comparaison, on a reporté les résultats obtenus avec 3 produits de référence. 65

TABLEAU 7

Produits	Antagonisme	Antagonisme
n°	pirenzépine	pirenzépine
	DE ₅₀ mg/kg i.p.	DE ₅₀ mg/kg p.o.
SR 44244 A	8	20
SR 44284 A	8	-
SR 44285 A	3	-
SR 44286 A	3	10
SR 44318 A	1,5	3
SR 44323 A	10	-
SR 44326 A	3	-
SR 44327 A	10	-
SR 44345 A	0,5	1
SR 44346 A	1	-
SR 44347 A	0,03	0,20
SR 44372 A	1	3
SR 44373 A	0,3	1
SR 44374 A	3	-
SR 44392 A	3	-
SR 44393 A	3	-
SR 44411 A	15	-
SR 44421 A	-	0,2
SR 44435 A	2	-
SR 44467 A	-	3
SR 44493 A	-	0,3
SR 44494 A	-	2
SR 44514 A	3	-
SR 44573 A	-	2,50
SR 44749 A	-	3

: SR 44770 A	:	-	:	3	:	
: SR 44792 A	:	-	:	3	:	
: SR 44814 A	:	-	:	0,2	:	5
: SR 44839 A	:	-	:	0,2	:	
: SR 44856 A	:	-	:	3	:	
: SR 44862 A	:	-	:	3	:	10
: SR 44887 A	:	-	:	0,3	:	
: SR 44915 A	:	-	:	3	:	
: SR 44949 A	:	-	:	10	:	15
: SR 44964 A	:	-	:	3	:	
: SR 44965 A	:	-	:	3	:	
: SR 45001 A	:	-	:	3	:	20
: SR 45015 A	:	-	:	0,70	:	
: SR 45016 A	:	-	:	2	:	
: SR 45030 A	:	-	:	1	:	25
<hr/>						
: Oxotrémorine *	:	0,005	:	-	:	
: Arécoline *	:	1	:	0,5	:	30
: Pilocarpine *	:	1	:	10	:	

* Forte induction d'effets secondaires (tremblements, salivation, lacrymation, défécation, piloérection, hypothermie, sédation) à doses proches des doses actives dans ces tests.

Les résultats du tableau 7 montrent que les composés selon l'invention possèdent une activité stimulante de la transmission cholinergique centrale et sont donc susceptibles d'être utilisés comme agonistes des récepteurs muscariniques.

Par ailleurs certains des produits selon l'invention ont révélé une activité antagoniste de l'effet des acides aminés excitateurs dans le cerveau. Cette activité a été mesurée dans le test de libération de l'acétylcholine provoquée par l'acide N-méthyl-D- aspartique (NMDA) sur des coupes de striatum de rat (Lehmann J. et Scatton B. Brain Research 1982, 252, 77-89).

Enfin la toxicité aigüe a été déterminée pour divers produits selon l'invention. Les produits ont été administrés par voie i.p. à doses croissantes à des lots de 10 souris femelles (Swiss, CD 1, Charles River, France) de poids corporel 20 g

1. La mortalité provoquée par les produits étudiés a été notée pendant les 24 heures suivant l'administration du produit. On a déterminé pour chacun des produits la dose létale 50 (DL₅₀), c'est à dire la dose provoquant la mort de 50 % des animaux.

Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau 8 ci-dessous.

TABLEAU 8

5		-----
	:	Produits : DL ₅₀ (mg/kg) i.p. :
	:	n° :
	:	-----
10	:	SR 44244 A : 250 :
	:	SR 44273 A : > 100 :
	:	SR 44284 A : 450 :
15	:	SR 44286 A : 200 :
	:	SR 44345 A : 200 :
	:	SR 44347 A : 60 :
20	:	SR 44372 A : 75 :
	:	SR 44373 A : 75 :
25	:	SR 44374 A : 150 :
	:	-----

Les produits selon l'invention sont donc peu toxiques et ne manifestent aucun signe de toxicité aux doses où ils sont actifs.

Par suite les composés (I) peuvent être utilisés en tant que médicaments.

Les résultats indiqués ci-dessus permettent d'envisager l'utilisation des produits selon l'invention pour le traitement des syndromes dégénératifs liés à la sénescence et notamment les troubles de la mémoire et les démences séniles.

Selon un autre de ses aspects la présente demande concerne donc les compositions pharmaceutiques contenant au moins un des composés de formule (I) ou un de leurs sels en tant qu'ingrédient actif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule I ci-dessus peuvent être administrés sous forme unitaires d'administration, en mélange avec les supports pharmaceutiques classiques, aux êtres humains notamment pour le traitement des démences séniles. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale, telles que les comprimés, les gélules les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse et les formes d'administration rectale.

Afin d'obtenir l'effet désiré, la dose de principe actif peut varier entre 20 et 500 mg par jour.

Chaque dose unitaire peut contenir de 5 à 200 mg d'ingrédient actif en combinaison avec un support pharmaceutique. Cette dose unitaire peut être administrée 1 à 4 fois par jour.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectable qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou

plusieurs supports ou additifs.

A titre d'exemple de préparation galénique on peut préparer des gélules contenant :

SR 44421 A 0,010 g

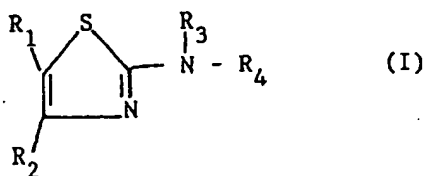
Lactose 0,050 g

Stéarate de magnésium 0,005 g

en mélangeant intimement les ingrédients ci-dessus et en versant le mélange dans des gélules de gélatine dure.

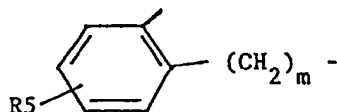
Revendications

1. Nouveaux dérivés du thiazole de formule générale :



dans laquelle :

- R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁ - C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le fluor, ou par un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle, ou par un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe nitro, un groupe hydroxy ; ou l'un des groupes R₁ et R₂ désigne l'hydrogène et l'autre représente : un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe αα-diméthyl-benzyle ; un groupe cyclohexyle ; un groupe biphényle ; un groupe thiényl ; un groupe adamantyle, ou encore R₁ et R₂ considérés ensemble représentent un groupe :



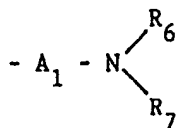
où le groupe phényle est lié en position 4 du thiazole et le groupe (CH₂)_m en position 5 et dans lequel m représente un nombre entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro occupant l'une des positions libres du cycle ;

avec la condition que si l'un des groupes R₁ ou R₂ désigne l'hydrogène l'autre est différent de H ou méthyle ;

- R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄

- R₄ représente :

- un groupe

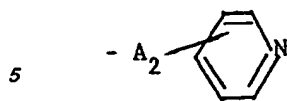


dans lequel

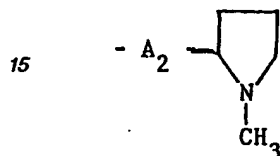
A₁ désigne un groupe alkyle droit ou ramifié en C₂ - C₆

R₆ et R₇ considérés indépendamment représentent l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ - C₄, un groupe cycloalkyle en C₃ - C₆ ou encore R₆ et R₇ considérés avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome et notamment les cycles pyrrolidine, pipéridine, morpholine et N-alkylpipérazine

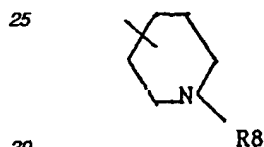
- un groupe



où A₂ désigne un groupe (CH₂)_m
avec m = 0, 1, 2, 3, qui substitue le cycle pyridine en position 2, 3 ou 4,
10 - un groupe

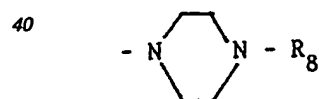


20 où A₂ est comme indiqué ci-dessus
- un groupe



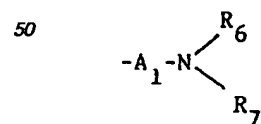
où R₈ désigne un groupe alkyle en C₁-C₄

35 ou encore le substituant -  - R₄ représente un groupe



45 où R₈ est comme indiqué ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₄ représente le groupe



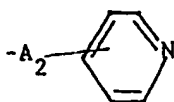
55 dans lequel

A₁ désigne un groupe alkyle droit ou ramifié en C₂-C₅

60 R₆ et R₇ considérés indépendamment représentent l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe cycloalkyle en C₃-C₈ ou encore R₆ et R₇ considérés avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome et notamment les cycles pyrrolidine, pipéridine, morpholine et N-alkylpipérazine.

3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₄ représente un groupe

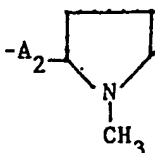
65



dans lequel

A₂ désigne un groupe (CH₂)_m avec m = 0, 1, 2, 3 qui substitue le cycle pyridine en position 2, 3 ou 4.

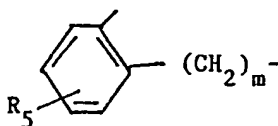
4. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R₄ représente un groupe



où A₂ est tel que défini ci-dessus.

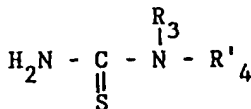
5. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R₁ et R₂ désignent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁-C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁ - C₄, un groupe nitro ou un groupe hydroxy ou l'un des groupes R₁ et R₂ désigne l'hydrogène et l'autre représente un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe α-diméthyl-benzyle, un groupe cyclohexyle, un groupe biphenyle ou un groupe adamantyle avec la condition que si l'un des groupes R₁ un R₂ désigne l'hydrogène l'autre est différent de H ou méthyle.

6. Composés selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que R₁ et R₂ considérés ensemble représentent une groupe

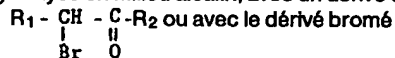


où le groupe phényle substitue le thiazole en position 4 et le groupe (CH₂)_m- en position 5 et dans lequel m représente un entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro.

7. Procédé de préparation des composés de formule I, caractérisé en ce que on chauffe en milieu acide de pH 1 à 6 une thiourée substituée de formule :



où R₃ à la signification indiquée ci-dessus et R'₄ à les mêmes significations que R₄ sauf dans les cas où R₄ contient une amine primaire ou secondaire où R'₄ désigne alors le groupe correspondant à R₄ dans lequel un hydrogène de la dite fonction amine a été remplacé par un groupe protecteur résistant à l'hydrolyse en milieu alcalin, avec un dérivé carbonyle alphabromé de formule :



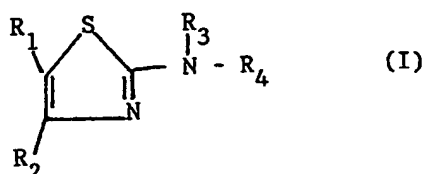
correspondant dans lequel le groupe carbonyle est protégé sous forme d'acétal, pour obtenir les composés (I) et qu'éventuellement on salifie le composé I selon un procédé connu.

8. Compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif un composé de formule (I) ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, contenant de 20 à 500 mg de principe actif.

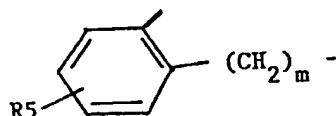
Revendications pour les Etats contractants suivants: ES et GR

1. Procédé pour l'obtention de dérivés du thiazole actifs sur le système cholinergique répondant à la formule générale :



15 dans laquelle :

- R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁ - C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène de préférence le chlore ou le fluor, ou par un groupe alkyle en C₁-C₄, de préférence le groupe méthyle, ou par un groupe alcoxy en C₁-C₄, nitro, hydroxy ; ou l'un des groupes R₁ et R₂ désigne l'hydrogène et l'autre représente :
 20 un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe α-diméthyl-benzyle ; un groupe cyclohexyle ; un groupe biphenyle ; un groupe thiényle ; un groupe adamantyle, ou encore R₁ et R₂ considérés ensemble représentent un groupe :



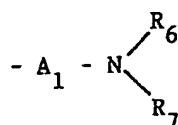
30 où le groupe phényle est lié en position 4 du thiazole et le groupe (CH₂)_m en position 5 et dans lequel m représente un nombre entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro occupant l'une des positions libres du cycle ;

avec la condition que si l'un des groupes R₁ ou R₂ désigne l'hydrogène l'autre est différent de H ou méthyle ;

35 - R₃ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄

- R₄ représente :

- un groupe

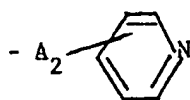


dans lequel

A₁ désigne un groupe alkyle droit ou ramifié en C₂ - C₅

50 R₆ et R₇ considérés indépendamment représentent l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ - C₄, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆ ou encore R₆ et R₇ considérés avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome et notamment les cycles pyrrolidine, pipéridine, morpholine et N-alkylpiperazine ;

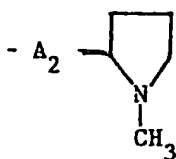
- un groupe



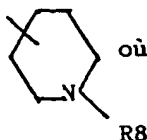
65 où A₂ désigne un groupe (CH₂)_m

avec m = 0, 1, 2, 3 qui substitue le cycle pyridine en position 2, 3 ou 4 ;

- un groupe

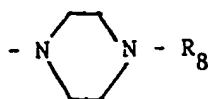


où A₂ est comme indiqué ci-dessus
- un groupe

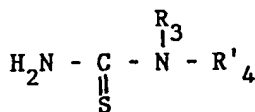


où R₈ désigne un groupe alkyle en C₁-C₄

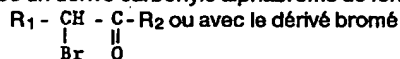
ou encore le substituant - $\begin{array}{c} R_3 \\ | \\ N \end{array}$ - R₄ représente un groupe



où R₈ est comme indiqué ci-dessus ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on chauffe en milieu acide de pH 1 à 6 une thiourée substituée de formule :

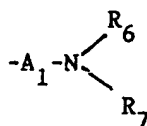


où R₃ a la signification indiquée ci-dessus et R₄ a les mêmes significations que R₄ sauf dans les cas où R₄ contient une amine primaire ou secondaire où R'₄ désigne alors le groupe correspondant à R₄ dans lequel un hydrogène de la dite fonction amine a été remplacé par un groupe tertbutoxycarbonyl, avec un dérivé carbonylé alphabromé de formule :



correspondant dans lequel le groupe carbonyle est protégé sous forme d'acétal, pour obtenir les composés (I) et qu'éventuellement on salifie le composé I selon un procédé connu.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R'₄ représente le groupe

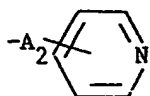


dans lequel

A₁ désigne un groupe alkyle droit ou ramifié en C₂-C₅

R₆ et R₇ considérés indépendamment représentent un groupe protecteur, l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe cycloalkyle en C₃-C₆ ou encore R₆ et R₇ considérés avec l'atome d'azote auquel ils sont liés constituent un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un second hétéroatome et notamment les cycles pyrrolidine, pipéridine, morpholine et N-alkylpipérazine

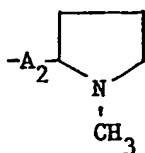
3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R'₄ représente un groupe



10 dans lequel

A₂ désigne un groupe $(CH_2)_m$ avec $m = 0, 1, 2, 3$ qui substitue le cycle pyridine en position 2, 3 ou 4.

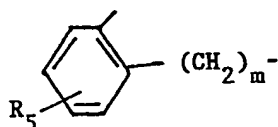
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R'₄ représente un groupe



où A₂ est tel que défini dans la revendication 1.

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₁ et R₂ désignent chacun indépendamment l'hydrogène ; un groupe alkyle en C₁ - C₄ ; un groupe phényle ; un groupe phényle substitué une ou plusieurs fois par un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁ - C₄, un groupe nitro ou un groupe hydroxy ou l'un des groupes R₁ et R₂ désigne l'hydrogène et l'autre représente un groupe naphthyle ; un groupe benzyle ; un groupe α -diméthyl-benzyle, un groupe cyclohexyle, un groupe biphenyle ou un groupe adamantyle avec la condition que si l'un des groupes R₁ ou R₂ désigne l'hydrogène l'autre est différent de H ou méthyle.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₁ et R₂ considérés ensemble représentent un groupe



où le groupe phényle substitue le thiazole en position 4 et le groupe $(CH_2)_m -$ en position 5 et dans lequel m représente un entier égal à 2 ou 3 et R₅ désigne l'hydrogène ou un groupe nitro.